

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LOXIMED 7.5

LOXIMED 15

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа :

Meloxicam 7.5 mg

Meloxicam 15 mg

Помощни вещества: виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания:

LOXIMED е показан за:

Краткотрайно симптоматично лечение на обострен остеоартрит.

Симптоматично лечение на ревматоиден артрит.

Симптоматично лечение на анкилозиращ спондилоартрит (болест на Бехтерев).

4.2. Дозировка и начин на приложение:

Възрастни:

Обострен остеоартрит: 7.5 mg/ден. Ако е необходимо, при липса на подобрение, дозата може да се повиши на 15 mg/ден.

За ревматоиден артрит: 15 mg/ден. В зависимост от терапевтичния отговор дозата може да бъде намалена до 7.5 mg/ден.

Анкилозиращ спондилоартрит 15mg/ден. В зависимост от терапевтичния отговор дозата може да бъде намалена до 7.5 mg/ден.

Дневната доза трябва да се вземе като еднократна доза, с вода или друга течност, по време на хранене. Дозата от 15 mg/ден не трябва да се превишава.

В случай на повишен риск от нежелани лекарствени реакции, началната доза трябва да бъде 7.5 mg/ден.

Тъй като възможността от възникване на нежелани реакции се увеличава с дозата и продължителността на лечение, трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период.

Деца над 12 години:

Максималната доза LOXIMED е 0.25mg/kg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-1450-1</u> , <u>23.01.06</u>
Одобрено: <u>8/20.11.07</u>



При болни в напреднала възраст началната доза трябва да бъде 7.5 mg/ден.

При болни с тежка бъбречна недостатъчност дозата не трябва да превишава 7.5 mg/ден.

4.3. Противопоказания:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества;
- При пациенти, които са показали симптоми на астма, назални полипи, ангиоедем или уртикария, след прием на ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС);
- Активна пептична язва, съществуващо гастроинтестинално кървене;
- Активно възпалително заболяване на червата (болест на Крон или улцерозен колит)
- Скорошно мозъчно-съдово кървене или други нарушения свързани с кървене;
- Тежка чернодробна недостатъчност;
- Тежка бъбречна недостатъчност без диализа;
- Тежка неконтролирана сърдечна недостатъчност;
- Деца под 12 годишна възраст;
- Бременност и кърмене.

В случаи на вродени заболявания, които могат да доведат до несъвместимост с някои от помощните вещества (виж Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба), употребата на лекарствения продукт е противопоказана.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Както и при другите НСПВС, при анамнеза за езофагит, гастрит и/или пептична язва трябва да се осигури тяхното пълно излекуване, преди започване лечение с LOXIMED. Пациенти с гастроинтестинални оплаквания трябва да бъдат наблюдавани.

Подобно на другите НСПВС, във всеки момент от лечението могат да се проявят гастроинтестинално кървотечение, язва или перфорация, с или без предупредителни симптоми или предшестващо сериозно гастроинтестинално нарушение. В случай на изостряне на пептична язва или стомашно-чревно кървене, лечението с LOXIMED трябва да бъде спряно. Последниците от такива прояви са по-сериозни при по-възрастни болни.

Сериозни кожни реакции, някои от тях фатални, включващи ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза се съобщават много рядко при употреба на НСПВС. Оказва се, че пациентите са изложени на риск от тези реакции в началото на курса на лечение, като възникването на реакциите в болшинството от случаите е в първия месец от лечението. Трябва да се прекрати употребата на LOXIMED при проява на кожен



обрив, мукозна лезия или някакъв друг признак на свръхчувствителност.

НСПВС може да увеличат риска от сериозни сърдечносъдови тромботични нарушения, миокарден инфаркт и мозъчен удар, които могат да бъдат фатални. Този риск може да се увеличи с продължителността на лечение. Пациенти със сърдечносъдови заболявания или с рискови фактори за сърдечносъдови заболявания може да са изложени на по-висок риск.

НСПВС трябва да се прилагат с внимание при пациенти с намален бъбречен кръвоток и кръвен обем, при които бъбречните простагландини са включени в бъбречната перфузия.

Приложението на НСПВС при такова състояние може да доведе до декомпенсиране на латентна бъбречна недостатъчност.

Най-често това се наблюдава при повторно третиране, след като е било прекъснато лечението с НСПВС.

С най-висок риск от такава реакция са пациенти в напреднала възраст, дехидратирани пациенти, такива със застойна сърдечна недостатъчност, чернодробна цироза, нефрозен синдром, лечение с диуретици, АСЕ инхибитори, след големи хирургични интервенции, довеждащи до хиповолемия. При такива пациенти в началото на терапията трябва да се мониторира обемът на диурезата и бъбречната функция.

При пациенти с напреднал стадий на бъбречна недостатъчност, подложени на хемодиализа, дозата на LOXIMED не трябва да надвишава 7.5 mg. При пациенти с леко до средно тежко бъбречно нарушение (креатининов клирънс по-висок от 25 ml/min.) не се налага намаляване на дозата.

Подобно на други НСПВС при LOXIMED рядко са наблюдавани повишени нива на серумните трансаминази или други параметри на чернодробната функция. В повечето случаи тези нарушения са обратими и незначителни. Ако те се окажат значителни или постоянни, LOXIMED трябва да бъде спряно и да бъдат проведени съответните изследвания.

При пациенти с клинически стабилна чернодробна цироза не се налага намаляване на дозата.

При приложение на НСПВС е възможно повишаване нивото на натрий и калий и задръжка на вода, както и повлияване на натриуретичния ефект на диуретици. При податливи пациенти резултатът е задълбочаване или обостряне на сърдечна недостатъчност или хипертония. При рискови пациенти се препоръчва клинично мониториране.

LOXIMED, подобно на другите НСПВС, може да маскира симптомите на вече съществуващо инфекциозно заболяване.

Употребата на LOXIMED, както на всяко лекарство, което инхибира циклооксигеназата/простагландиновия синтез, може да наруши фертилитета и не се препоръчва при жени, които правят опити да заченат. По тази причина, при жени, които имат затруднения да забременеят трябва да се прекрати употребата на мелоксикам.

Употреба при пациенти в напреднала възраст



Както и при другите НСПВС, изисква се внимателно приложение при пациенти в напреднала възраст, при които бъбречната, чернодробна и сърдечна функция са често влошени. Също така нежеланите реакции са по-чести и по-трудно се понасят при възрастни, чувствителни и слаби индивиди.

Деца

LOXIMED не трябва да се дава на деца под 12 години.

LOXIMED таблетки 7.5 mg съдържа лактоза 43 mg. Пациенти с вродена непоносимост към галактоза, Lapp-лактазна недостатъчност или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция не трябва да приемат този продукт.

LOXIMED таблетки 15 mg съдържа лактоза 86 mg. Пациенти с вродена непоносимост към галактоза, Lapp-лактазна недостатъчност или глюкозен /галактозен синдром на малабсорбция не трябва да приемат този продукт.

4.5. Лекарствени взаимодействия

Едновременното приложение с простагландин синтетазни инхибитори, включващи глюкокортикоиди и салицилати, поради синергично действие, може да повиши риска от язви и стомашно-чревни кръвоизливи. Такава комбинация не се препоръчва. Прием на LOXIMED с други НСПВС не се препоръчва.

При едновременното приложение на LOXIMED с аспирин (дневна доза 1000 mg) при здрави доброволци се наблюдава покачване на AUC (10%) и C_{max} (24%) на LOXIMED. Не е известна клиничната значимост на това взаимодействие.

Едновременното приложение с орални антикоагуланти, антитромботични лекарства, системно прилаган хепарин, тромболитици и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина, могат да доведат до повишен риск от кръвотечения. Ако не може да бъде избегнато едновременното предписване на такива препарати, необходимо е точно мониториране на ефектите на антикоагулантите.

НСПВС повишават литиевите плазмени нива, които могат да достигнат токсични стойности. Ако такава комбинация е наложителна, трябва да бъдат мониторираны литиевите плазмени концентрации при започване на лечение с LOXIMED, при определяне на дозировката и при преустановяване на лечението.

НСПВС могат да повишат хематологичната токсичност на метотрексат. Поради това при пациенти на висока доза метотрексат (повече от 15 mg седмично) не се препоръчва едновременно лечение с НСПВС. В случай на необходимост от комбинирано лечение трябва да се мониторира броят на кръвните клетки и бъбречната функция.

НСПВС могат да понижат ефекта на интраутеринните контрацептивни средства.

В случаи на комбинирано предписване на LOXIMED и диуретици пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се мониторира на лечението да бъде мониторирана тяхната бъбречна функция.



Нефротоксичността на циклоспорина може да бъде засилена от НСПВС.

НСПВС когато се прилагат с антихипертензивни лекарства, (бета-блокери, АСЕ-инхибитори, вазодилататори и диуретици) могат да понижат техния ефект, поради инхибиране на простагландините, предизвикващи вазодилатация.

НСПВС и ангиотензин-II рецепторни антагонисти, както и АСЕ инхибиторите проявяват синергичен ефект върху намаляването на гломерулната филтрация. При пациенти с предхождащо бъбречно нарушение това може да доведе до тежка бъбречна недостатъчност.

Холестераминът свързва LOXIMED в стомашно чревния тракт и довежда до по-бързото му елиминиране.

LOXIMED се елиминира почти изцяло посредством чернодробен метаболизъм, като две трети се метаболизира от цитохром Р 450 ензими (СУР 2С9 основен път и СУР 3А4 второстепенен). Останалата част се елиминира чрез пероксидазно окисление. При едновременно приложение на LOXIMED и средства, които се инхибират или се метаболизират от СУР 2С9 и/или СУР 3А4, трябва да се има предвид вероятността за фармакокинетично взаимодействие.

При едновременно приложение с антиациди, дигоксин и фуросемид не са били установени съответни фармакокинетични лекарствени взаимодействия.

Взаимодействия с перорални антидиабетни средства не могат да бъдат изключени.

4.6. Бременност и кърмене

Инхибиторите на простагландиновата синтеза могат да повлияят бременността и ембриофеталното развитие. Данните от епидемиологични проучвания в ранна бременност показват повишен риск от спонтанен аборт, сърдечни малформации и гастрохиза след употреба на инхибитори на простагландиновата синтеза. Счита се, че риска се повишава с дозата и продължителността на лечението.

Експерименталните проучвания при животни показват, че прилагането на инхибиторите на простагландиновата синтеза води до повишаване на пре- и постнатационните загуби и ембриофеталната смъртност. Съобщава се за повишена честота на различни малформации включително сърдечно-съдови при животни, третирани с инхибитори на простагландиновата синтеза по време на органогенезата. По време на първия и втория триместър на бременността LOXIMED не трябва да се прилага освен в случай на категорична необходимост, определена от лекуващия лекар. Ако LOXIMED се използва от жени, които се опитват да забременеят или по време на първи и втори триместър от бременността, дозировката трябва да бъде възможно най-ниска и продължителността на лечение възможно най-кратка.

По време на третия триместър на бременността приложението на инхибитори на простагландинавия синтез могат да причинят



- кардио-пулмонална токсичност;
- бъбречна дисфункция, която да прерастне в бъбречна недостатъчност с олиго-хидроамниоза.

В края на бременността тези продукти могат да предизвикат на майката и плода:

- удължаване на времето на кървене, антиагрегационен ефект (дори при ниски дози);
- инхибиране на маточните контракции, което може да доведе до забавяне или удължаване на раждането.

Поради това LOXIMED е противопоказан през третия триместър от бременността.

Кърмене

НСПВС преминават в млякото на кърмещи майки. По тази причина употребата на LOXIMED трябва да се избягва при кърмачки.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени специфични проучвания, отчитащи влиянието на лекарствения продукт върху способността за шофиране или работа с машини. Пациенти, при които се появява замаяност, зрителни нарушения или други оплаквания от страна на ЦНС, трябва да се въздържат от тези дейности.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции свързани с употребата на LOXIMED са описани по-долу. Тези нежелани реакции са леки до умерени по тежест и обратими.

Сърдечни нарушения

Чести: оток.

Нечести: повишено кръвно налягане, сърдечна недостатъчност, сърцебиене.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: анемия.

Нечести: промени в броя на кръвните клетки, включително в диференциалното броене на белите кръвни клетки, левкопения и тромбоцитопения. Едновременното приложение на потенциално миелотоксични лекарства, особено метотрексат може да се окаже предразполагащ фактор за възникване на цитопения.

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, главоболие.

Нечести: световъртеж, бучене в ушите, сънливост.

Редки: чувство на обърканост и дезориентация; *изменение* на настроението.

Нарушения на очите



Редки: конюнктивит, нарушение на зрението, включително замъглено зрение.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: при някои индивиди, алергични към аспирин или други НСПВС, е наблюдаван пристъп на астма.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: диспепсия, гадене, повръщане, абдоминални болки, констипация, флатуленция, диария.

Нечести: езофагит, гастроинтестинална язва, окултни или макроскопски установими кръвотечения.

Редки: гастроинтестинална перфорация, колит, гастрит.

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: преходни нарушения в параметрите на чернодробната функция (повишени трансаминази).

Редки: хепатит.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: нарушение на лабораторните тестове, свързани с бъбречните функции (повишение на серумния креатинин и/или уреа).

Редки: остра бъбречна недостатъчност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: пруритус, кожни обриви.

Нечести: уртикария, зачервяване и обрив.

Редки: синдром на Steven Johnson и токсична епидермална некролиза, ангиоедем, фоточувствителност.

4.9. Предозиране

В случай на предозиране трябва да се приложат стандартни методи, тъй като не е известен антидот. В клинични изследвания е установено, че холестирамин ускорява елиминирането на LOXIMED. При наличие на тежки стомашно-чревни лезии може да се проведе лечение с антиациди и H₂ рецепторни антагонисти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

LOXIMED е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС), което показва на животински модели противовъзпалителна, аналгетична и антипиретична активност. Механизмът на действие на мелоксикам, подобно на другите НСПВС може да бъде свързан с инхибиране на простагландиновата синтеза (циклооксигеназа). При сравнително експериментално проучване на плъхове е установено, че противовъзпалителната ефективна доза на мелоксикам е много висока терапевтична граница в сравнение с другите НСПВС.



мелоксикам инхибира в по-голяма степен биосинтезата на простагландините на мястото на възпаление, в сравнение с тази в стомашната лигавица и бъбреците.

Счита се, че тези разлики са свързани със селективната инхибиция на COX-2 в сравнение с COX-1. Опитът показва, че инхибирането на COX-2 довежда до тералевтичния ефект на НСПВС, докато инхибирането на COX-1 е свързана със стомашните и бъбречни нежелани ефекти.

Селективният ефект на мелоксикам е потвърдена в опити *in vivo* и *in vitro* на различни модели. При пълен кръвен анализ на човек е показано, че мелоксикам инхибира *in vitro* COX-2.

Мелоксикам в дози 7.5 и 15 mg е показал по-висока степен на инхибиране на COX-2, демонстрирана като по-висока степен на инхибиране на липополизахарид-стимулирана PEG 2 продукция (COX-2), сравнено с тромбоксанова продукция в съсирваща се кръв (COX-1).

Тези ефекти са зависими от дозата. Мелоксикам няма ефект върху агрегацията на тромбоцитите и върху времето на кръвене за разлика от индометацин, диклофенак, ибупрофен и напроксен.

Клиничните изпитвания с мелоксикам 7.5 и 15 mg са показали, че нежеланите лекарствени реакции от страна на гастроинтестиналната система са по-редки в сравнение със стандартна доза на други НСПВС. По-ниска е честотата на диспепсия, повръщане, гадене и абдоминална болка. Ниска е честотата и дозо-зависими са нежелани лекарствени реакции като перфорации, язви, кръвотечения.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Абсолютната бионаличност на LOXIMED е 89% след единична орална доза 30 mg, сравнена с 30 mg венозна болус инжекция. Максималната плазмена концентрация C_{max} се достига до 4-5 часа след прием на таблетка 7.5 mg на гладно, което показва продължителна лекарствена резорбция.

Резорбцията не се променя при едновременно приемане на храна. Концентрациите на лекарството са пропорционални на дозите 7.5 и 15 mg. Steady-state се постига за 3 до 5 дни. Продължителното лечение (повече от 1 година) показва подобни концентрации като тези, наблюдавани при първия steady-state.

Дозирането веднъж дневно довежда до плазмени концентрации на лекарството с относително по-слабо отклонение на върховите концентрации в порядъка от 0.4-1 mcg/ml за дози 7.5 mg или 0.8-2,0 mcg/ml за дози 15 mg.

Храна и ефект на антиациди

Приемането на мелоксикам с богата закуска не променя степента на абсорбцията му, но води до 22% по-висок C_{max} . Максималната плазмена концентрация (C_{max}) се достига между 5 и 6 часа. Няма фармакокинетични взаимодействия при едновременно приемане на антиациди. LOXIMED таблетки могат да се прилагат независимо от приемане на храна и антиациди.



Разпределение

Средният обем на разпределение (V_{ss}) на мелоксикам е 10L. Той се свързва във висока степен (99%) с плазмените протеини (предимно албумини).

Концентрацията на мелоксикам в синовиалната течност след единична орална доза е в диапазон 40 до 50% от тази в плазмата. Свободната фракция в синовиалната течност е 2.5 пъти по-висока от тази в плазмата, което се дължи на по-ниското съдържание на албумин в тази течност.

Метаболизъм

Мелоксикам се метаболизира почти напълно до четири фармакологично неактивни метаболита. Основният метаболит 5-карбокси мелоксикам (60% от дозата), се образува посредством окисление на междинния метаболит 5-хидроксиметил мелоксикам, който също се екскретира, но в по-ниска степен (9% от дозата). Проведените *in vitro* проучвания показват, че CYP 2C9 играе важна роля в този метаболитен път, с минимален принос от CYP 3A4 изоензим. Вероятно от пероксидазната активност на пациента зависят другите два метаболита, които представляват съответно 16% и 4% от приложената доза.

Екскреция

Екскрецията на мелоксикам е основно под форма на метаболити, които се откриват в еднаква степен в урината и фекалиите. Само следи от непромененото съединение се екскретира с урината (0.2%) и фекалите (1.6%). Степента на уринарна екскреция е потвърдена при многократно третиране с 7.5 мг: Съответно 0.5%, 6% и 13% от дозата са установени в урината под форма на мелоксикам и метаболитите 5-хидроксиметил и 5-карбокси мелоксикам.

Мелоксикам има значителна билиарна и/или ентерална секреция. Това се демонстрира при орално приложение на холестирамин след единично венозно въвеждане на мелоксикам, при което AUC на мелоксикам намалява около 50%.

Време на полуживот ($t_{1/2}$) е от 15 до 20 часа. Това е константна величина при вариране на дозата в терапевтични граници, което показва линейна кинетика на метаболизма в тези терапевтични граници. Плазменият клирънс е средно 7 до 9 mL/min.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Обширни токсикологични проучвания потвърждават, че мелоксикам има приемлив профил на безопасност.

При перорално въвеждане стойностите на LD₅₀ при женски плъхове са 98 mg/kg и 800 mg/kg при морски свинчета. Основните симптоми на токсичност включват: понижена моторна активност, анемия и цианоза. Повечето смъртни случаи са в резултат на стомашни язви и последващи перфоративни перитонити.

Изпитванията за токсичността при повтарящи се дози при плъхове и морски свинчета са показали характерни промени в лабораторни и при



други НСПВС, като язви и ерозии, а при продължителни прилагания - бъбречна папиларна некроза.

Стомашно-чревните лекарствени реакции са наблюдавани при перорални дози 1 и над 1 mg/kg при плъхове и 3 и над 3 mg/kg при морски свинчета. Бъбречната папиларна некроза се наблюдава само при плъхове след прием през целият им живот на дози мелоксикам от 0.6 mg/kg или по-високи.

Изпитванията за токсичност върху възпроизводството на плъхове и зайци не са показали тератогенност при перорални доза 4 mg/kg при плъхове и 80 mg/kg при зайци. Дози от 2.5 mg/kg при плъхове и 20 mg/kg при зайци са били ембриотоксични. Удължаването на бременността и повишената честота на мъртвородени, което е известен феномен на простагландиновата инхибиция, се наблюдава в пери- и постнатални изпитвания при доза 0.125 mg/kg и по-висока.

Мелоксикам не е показал мутагенност при Ames test. Мелоксикам не е показал кластогенна активност по отношение на изследване на хромозомни аберации в човешки лимфоцити и при микроядрен тест на костен мозък при мишки.

Изпитванията за карциногенност при плъхове и мишки не са показали туморогенен или карциногенен потенциал до нива от 0.8 mg/kg при плъхове и 8 mg/kg при мишки. При изследвания през целия живот на плъхове и мишки мелоксикам не е увредил артикуларния хрущял.

Мелоксикам не индуцира имуногенни реакции при опити с мишки и морски свинчета. Мелоксикам е показал по-слаба фототоксичност в сравнение с други НСПВС, но е с подобна на тази на пироксикам и теноксикам.

При изпитвания за локална поносимост при всички начини на приложение - венозно, мускулно, ректално, дермално и окуларно, поносимостта на мелоксикам е била добра.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Starch
Microcrystalline Cellulose
Pregelatinised Starch
Colloidal Silicon Dioxide
Lactose
Sodium Citrate
Magnesium Stearate

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години



6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява на сухо и защитено от светлина място при температура под 25° С.

Да се пази на места недостъпни за деца!

6.5. Данни за опаковката:

Блистери по 10 и по 20 таблетки

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Медика АД,
София, 1504, бул. „Княз Ал. Дондуков“ № 82
България
Телефон: 96 00 330
Факс: 96 00 324
E-mail: sofia@medica.bg

8. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

01.10. 2007г.

